

Zur Pharmakologie von Mastitis-Medikamenten

Autor(en): **Jenny, E.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **115 (1973)**

Heft 8

PDF erstellt am: **11.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592371>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus dem Institut für Pharmakologie und Biochemie
der Vet.-med. Fakultät der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. med. E. Jenny)

Zur Pharmakologie von Mastitis-Medikamenten¹

von E. Jenny²

1. Einleitung

Alle großen Probleme der Nutztierhaltung können letztlich nur durch konsequente Hygiene, das heißt durch sinnvolle Prophylaxe gelöst werden. Da die zur Eliminierung von Bang und Tuberkulose angewandte radikale Ausmerz-methode für die Bekämpfung der Rinder-Mastitis ungeeignet ist und wirksame Impfstoffe fehlen, wird auf die Pharmakotherapie kaum je verzichtet werden können. Diskutierbar ist nur ihr Umfang.

Zur Bekämpfung der Mastitis eingesetzte Medikamente enthalten ätio-trope Mittel wie Antibiotika (Penicilline, Neomycin, Streptomycin, Chlor-amphenicol, Tetracykline, Novobiocin usw.) und Chemotherapeutika (Sulfona-mide, p-Hydroxy-Benzoesäure, Thiomersal usw.), Hilfsstoffe (Proteasen, Hyal-uronidase, DMSO, Vit. A usw.) und Trägersubstanzen (Wasser, Wachse, Öle und Aluminium-Monostearat) in mehr oder weniger sinnvollen Kombinationen. Die Beurteilung und Auswahl fällt dem Nicht-Spezialisten anerkanntermaßen schwer.

Das Hauptproblem besteht darin, eine optimale Therapie bei minimalen finanziellen Verlusten zu erreichen, zwei Dinge, die manchmal kaum unter einen Hut zu bringen sind.

In der vorliegenden Arbeit möchte ich einige grundsätzliche Aspekte diskutieren und dem praktischen Tierarzt zeigen, daß in vielen Fällen einfache Kenntnisse über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Mastitis-Medikamenten genügen, um ein Pharmakon in der richtigen Verabreichungs-form wählen, den Erfolg oder Mißerfolg der Therapie analysieren und die An-ordnungen des Milchregulativs sinnvoll interpretieren zu können. Auf die fast unübersehbare Spezialliteratur wird auszugsweise verwiesen. Für die Praxis wichtige Erkenntnisse werden in Merksätzen zusammengefaßt.

¹ Erweiterte Fassung eines Hauptreferates, gehalten am 1. und 8. Februar 1973 im Rahmen des Fortbildungskurses über Mastitisbekämpfung in St. Gallen. Herrn Prof. Dr. F. Leuthardt zum 70. Geburtstag gewidmet.

² Adresse: Prof. Dr. E. Jenny, Winterthurerstraße 260, CH-8057 Zürich.

2. Zur Pharmakokinetik

2.1. Erläuterung des Begriffes

Unter Pharmakokinetik versteht man die Lehre von der quantitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und Pharmakon [16]. Die quantitative Auseinandersetzung ist am Verlauf der Konzentration eines Pharmakons in den Körperflüssigkeiten am besten ersichtbar. Die Pharmakokinetik beschäftigt sich also, stark vereinfacht ausgedrückt, mit den Gesetzmäßigkeiten, die Blut- und Gewebe-«Spiegel» eines Arzneimittels bestimmen. Wichtige Aspekte der Pharmakokinetik sind die Absorption, die Verteilung und die Elimination (Ausscheidung, Abbau, Speicherung) eines Pharmakons. Diese relativ neue Wissenschaft ist Teilgebiet der klinischen Pharmakologie. Ihre Resultate gestatten zu beurteilen, ob und wie lange ein verabreichtes Medikament an seinem Wirkort in genügender Konzentration (Wirkspiegel) vorhanden ist. Die Modellvorstellungen und mathematischen Gleichungen sind prinzipiell auf alle Stoffe, nicht nur auf Pharmaka, anwendbar. Im Rahmen dieser Arbeit interessieren uns vor allem die Konzentrationsverläufe von Pharmaka im Eutergewebe (entscheidend für den Therapie-Erfolg) und in der Milch (wesentlich für Fermentationshemmung und Allergisierung), in geringem Maße die Blutspiegel.

2.2. Zur Pharmakokinetik von Stoffen, die mit der Milch ausgeschieden werden

Die Ausscheidung von Fremdstoffen mit der Milch ist von großer toxikologischer, pharmakologischer und lebensmittelhygienischer Bedeutung. Eine Zusammenfassung über grundsätzliche Aspekte und eine Diskussion der Ausscheidungsmechanismen sind erschienen [44, 45]. Der Durchtritt aus dem Blut in die Milch erfolgt durch Diffusion in Abhängigkeit von der Molekülgröße, der Lipoidlöslichkeit und dem pK des Stoffes. Die Blut-Euterschranke ist normalerweise zum Beispiel für Penicillin-G und Streptomycin wenig, für Chloramphenicol und Tetracycline etwas besser durchgängig [4]. Im folgenden wird vor allem auf die Pharmakokinetik von Penicillin-Präparaten eingegangen, da Penicilline am häufigsten zur Mastitis-Behandlung eingesetzt werden und über die Milch oft zu Störungen der Fermentation [2, 3, 10, 14, 28, 41] und zu Allergisierungen [28, 66] führen. Große Unterschiede in der Pharmakokinetik verschiedener Arzneiformen sind außerdem vielfach Ursache von folgenreicheren Verwechslungen. Zur Frage der Ausscheidung von Streptomycin [4, 37], Dihydrostreptomycin [4, 8], Tetracyclinen [4, 8, 9], Chloramphenicol [4] und anderen Stoffen [44, 45] verweise ich auf die Spezialliteratur.

2.3. Zur Pharmakokinetik von Penicillin-Präparaten

Penicilline sind Säuren (Abb.1). Auf die Bedeutung der biologisch oder synthetisch eingeführten Seitenketten (R_1) für die Säure- und Penicillinase-resistenz sowie das Spektrum empfindlicher Bakterienstämme [38, 63] soll hier nicht eingetreten werden.

Handelspräparate enthalten meistens ein Salz. Als Kationen verwendet werden vor allem Natrium (Natrium-Penicillin-G), Kalium (Kalium-Penicillin-G), Procain (Procain-Penicillin-G, Lenticillin[®], Rapidocillin[®]) und Benzathin (Benzathin-bis-Penicillin-G, Tardocillin[®], Tardomyocel[®], Bicillin[®]). Die Carboxylgruppe kann außerdem verestert werden, zum Beispiel mit Diaethylaminoäthanol (Penethacillin [WHO], Leocillin[®], Mamycin[®]). Penicilline und ihre Salze und Ester werden in Wasser, Ölen, Wachs oder Paraffinen mit und ohne Zusatz von Netzmitteln oder Aluminium-Monostearat (2–3% w/v) gelöst oder suspendiert. Die gewählte Arzneiform beeinflusst in entscheidendem Maß die Pharmakokinetik, während die Pharmakodynamik (siehe Kap. 3) nur vom Pharmakon selbst abhängt und unverändert bleibt.

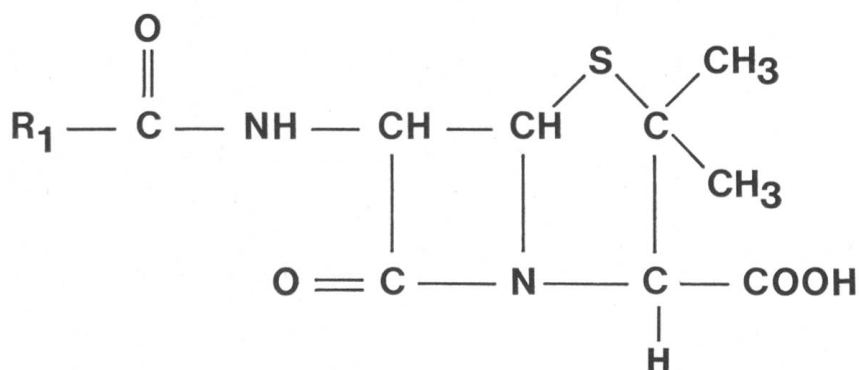


Abb. 1 Strukturformel der Penicilline.

2.3.1. Die Ausscheidung von Penicillinpräparaten in die Milch nach parenteraler Anwendung. Wichtige Daten aus der Literatur [4, 7, 23, 43, 56, 60, 65] sind auf Tabelle 1 zusammengefaßt. Wir sehen sofort, daß einige Arzneiformen auch nach Einhaltung der gesetzlichen Sperrfrist (3 Tage) zu langdauernden Milchkontaminationen führen können. Benzathin-bis-Penicillin-Präparate und alle Penicilline, die in Ölen und Aluminiumstearat suspendiert sind, sollten also während der Laktation nicht verwendet oder mit einer längeren Sperrfrist belegt werden. Die ausgeschiedenen Mengen sind bei unveresterten Penicillinen im allgemeinen nicht sehr groß, da nur der nicht ionisierte Anteil die Blut-Euter-Schranke passiert [44]. Veresterte Penicilline können aber zu massiven Kontaminationen führen, da die Milchkonzentration praktisch die Serumkonzentration erreicht [19, 23, 47]. Die Ausscheidungsdauer veresteter Penicilline ist zum Glück kurz [4, 23, 60, 65].

Merksatz: Die gesetzliche Sperrfrist ist für einige Penicillinpräparate zu kurz. Die länger ausgeschiedenen Mengen sind jedoch im allgemeinen klein, so daß eher die Allergisierung des Menschen und nicht die mögliche Fermentationshemmung von Bedeutung ist.

2.3.2. Die Ausscheidung von Penicillinen in die Milch nach intramammärer Verabreichung. Daten aus der Literatur [6, 25, 34, 42, 48, 50, 59] sind auf Tabelle 2 zusammengestellt. Wir entnehmen ihr, daß die Ausscheidungszeit

vor allem eine Funktion des Arzneimittelträgers ist. Einige Präparate können noch lange über die gesetzliche Sperrfrist (5 Tage) hinaus ausgeschieden werden und zu unliebsamen Zwischenfällen führen. Diese vor allem zur Behandlung während der Galt-Periode entwickelten Präparate dürfen nicht während der Laktationsperiode angewendet werden, da die genauen Ausscheidungszeiten vor allem bei pathologisch veränderten Drüsen kaum abzuschätzen sind. Über die Ausscheidungszeiten von fixen Antibiotikakombinationen liegen leider kaum systematische Arbeiten vor [34, 65].

Merksatz: Depotpräparate (Galt-Präparate) sollen während der Laktationszeit nicht angewendet werden.

2.3.3. *Der Einfluß des Injektionsvolumens, der Milchmenge und des Euterzustandes auf die Pharmakokinetik.* Untersuchungen verschiedener Autoren [25, 46, 55] haben ergeben, daß das injizierte Volumen wässriger Lösungen nicht zu klein sein darf, um eine gute Verteilung und eine genügende Verweildauer zu gewährleisten. Etwa 30–50 ml pro Viertel scheinen optimal zu sein. Das Injektionsvolumen ist umgekehrt proportional zur initialen Penicillinkonzentration und zur Ausscheidungsdauer [25]. Für ölige Präparate scheinen viel kleinere Volumina (3–5 ml) zu genügen [48, 57]. Ölige Vehikel gewähren eher eine bessere Verteilung in den Milchgängen, wässrige im Parenchym. Ölige Träger sollen durch ihr geringeres spezifisches Gewicht den Transport in die dorsalen Drüsenabschnitte erleichtern [21, 48, 57].

Ein wesentlicher Faktor für die Verweildauer von Penicillinen ist die Milchmenge und das Laktationsstadium. Bei geringen Milchmengen (schwer erkrankte Viertel) ist die Ausscheidung verzögert [7, 25, 65]. Mit zunehmender Laktationsdauer nimmt auch die Ausscheidungszeit zu. So fanden Wright und Harold [65] nach intramammärer Injektion von 100 000 I.E. Penicillin-G in 10 ml H₂O pro Viertel am Anfang der Laktation eine Ausscheidungsdauer von 24 Std., in der Mitte von 60 Std. und am Ende von 84 Std.

Pathologische Euterveränderungen führen außerdem zur unregelmäßigen Verteilung von Penicillin [21, 24, 44, 58]. Es besteht also die Möglichkeit, daß trotz einer genügenden Gesamtdosis die therapeutisch nötige Konzentration (Wirkspiegel) in bestimmten Euterabschnitten nicht erreicht wird. Therapieresistenz ist die Folge. Die Verteilung des Penicillins ist vor allem abhängig von der Durchgängigkeit der Milchgänge, während die Diffusion durch das Gewebe eine geringere Rolle spielt [58].

Merksätze: Bei kleinen Milchmengen und am Ende der Laktation ist mit einer verzögerten Ausscheidung von Penicillinen zu rechnen. Therapieresistenz bedeutet nicht immer Antibiotika-Resistenz. Ist die Empfindlichkeit des Erregers gesichert, soll die Dosierung erhöht oder eine andere Anwendungsart gewählt und nicht das Antibiotikum gewechselt werden.

2.3.4. *Zum Zusatz von Hilfsstoffen.* In der Absicht, die Verteilung von Antibiotika im pathologisch veränderten Euter zu verbessern, werden einigen Mastitis-Medikamenten Hilfsstoffe wie Proteasen (Trypsin, Streptokinase, Fibrinolysin), Hyaluronidase, Streptodornase, DMSO und Glucocorticoide zu-

gesetzt. Die Verwendung von Glucocorticoiden bei sicher nicht-infektiösen Entzündungen sei hier ausgeklammert.

Der praktische Erfolg solcher Zusätze ist umstritten und nach Ansicht von Fachleuten [5] zum Teil problematisch. Die Enzyme dürften wegen der großen Verdünnung und ungünstiger pH-Verhältnisse kaum zur Wirkung kommen. Hyaluronidase dürfte nicht nur den Durchtritt von Penicillin, sondern auch von Keimen und Toxinen begünstigen, und therapeutische Konzentrationen von Glucocorticoiden hemmen neben den sichtbaren Zeichen der Entzündung wie Exsudation und Proliferation auch die natürlichen Abwehrkräfte des Euters. Da nicht genügend gesicherte Untersuchungsergebnisse vorliegen, versage ich mir ein abschließendes Urteil.

Tab.1 Ausscheidung von Penicillin in die Milch nach intramuskulärer Verabreichung in Abhängigkeit von der Arzneiform (durchschnittliche Dosen \sim 5–10 000 I.E./kg).

Penicillin	Träger	\sim Ausscheidungs- dauer (Tage)	Literatur
Na-Penicillin-G	H ₂ O	1	60, 65
K-Penicillin-G	H ₂ O	1	65
Penicillin-Ester	H ₂ O	2–3	4, 23, 60, 65
Penicillin-Ester	Öle	2–3	23, 60
Procain-Penicillin-G	H ₂ O	2–3	2, 4, 7, 23, 43, 60, 65
Procain-Penicillin-G	Öle	3–5	23, 43
Procain-Penicillin-G	Öle + Al. stearat	2–8	7, 43, 65
Benzathin-Penicillin-G	H ₂ O	5–10	65

Merksatz: Für die Verwendung von Zusatzstoffen besteht noch keine zwingende Indikation. Ungünstige Nebenwirkungen sind theoretisch voraussehbar.

3. Zur Pharmakodynamik

3.1. Definition

Unter Pharmakodynamik versteht man die Lehre von der qualitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und Pharmakon, erkennbar an morphologischen, physiologischen und biochemischen Veränderungen der reagierenden Zellen, Organe und Organsysteme. Eine Hauptfrage ist die nach dem molekularen Wirkungsmechanismus eines Pharmakons. Die Pharmakodynamik ist vorwiegend ein Teilgebiet der medizinisch-biologischen Grundlagenforschung.

3.2. Zur Pharmakodynamik von Antibiotika und Chemotherapeutika

Antibiotika und Chemotherapeutika sind aetiotope Mittel, das heißt sie wirken auf Krankheitsursachen, die von «außen» kommen, wie Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen und Metazoen. Die wichtigsten Angriffspunkte von Antibiotika an diesen Organismen sind:

a) Synthese der Desoxyribonukleinsäure (DNA): Mitomycin, Porfiro-mycin, Nalidixinsäure.

b) Synthese der Ribonukleinsäure (RNA), wobei DNA als Matrize dient: Aktinomycin, Rifamycin.

c) Synthese von Eiweißen an den Ribosomen, wobei RNA als Matrize dient: Puromycin, Streptomycin, Neomycin, Tetracykline, Chloramphenicol.

d) Zerstörung der Plasmamembran: Nystatin, Amphotericin.

e) Störung der Zellwandsynthese: Penicilline, Cephalosporin, Bacitracin.

f) Störung des Stoffwechsels von Mikromolekülen: Sulfonamide, Amprolinium.

Tab.2 Ausscheidungs-dauer von Penicillinen in die Milch nach intramammärer Injektion in Abhängigkeit von der Arzneiform (wenn nicht anders vermerkt $\sim 100\ 000$ I.E. pro Viertel).

Penicillin	Träger	\sim Ausscheidungs-dauer (Tage)	Literatur
Natrium-Penicillin-G	H ₂ O	1-2	10, 25
Procain-Penicillin-G	H ₂ O	2-3	25, 42
Benzathin-Penicillin-G	H ₂ O	3	42
Natrium-Penicillin-G	H ₂ O + Öl	3-4	6, 25
Procain-Penicillin-G	Öl	3-4	25, 42
Natrium-Penicillin-G	Öl + Wachs(200000I.E.)	8	34
Benzathin-Penicillin-G	Öl	10	42
Natrium-Penicillin-G	Paraffin + Al. stearat	6-12	50
Kalium-Penicillin-G	Paraffin + Al. stearat	6-12	50
Benzathin-Penicillin-G	Öl + Al. stearat	8-12	34, 50
	Paraffin + Al. stearat		
Benzathin-Cloxacillin	Öl + Al. stearat	3-9	48

Das Studium der Wirkungsweise von über 300 Antibiotika ermöglichte zum großen Teil erst die gewaltigen Fortschritte der Molekularbiologie. Für Einzelheiten verweise ich auf die Spezialliteratur [20].

3.3. Synergismus und Antagonismus

Sobald mehrere Antibiotika klinisch eingesetzt werden konnten, kamen Misch-Präparate in den Handel. Der Enthusiasmus, mit dem solche Mischungen empfohlen wurden, ist erstaunlich, denn mit wenigen Ausnahmen fehlen sauber durchgeführte klinische Untersuchungen, die den Gebrauch rechtfertigen könnten. Der Gedanke: Viel hilft viel, siegte bald über die Kritik.

Jawetz und Gunnison [27] veröffentlichten zwar 1952 nach ausgedehnten In-vitro-Versuchen Grundregeln über den Synergismus und Antagonismus von Antibiotika. Sie wurden 1966 durch Chang und Weinstein [13] modifiziert und ergänzt. So etwa verhindern Antibiotika der Gruppe c) (siehe 3.2.) die Wirkung der Gruppe e). Die Antibiotika der Gruppe e) können

unter sich und mit denen der Gruppe d) ohne Wirkungsverlust kombiniert werden.

Sehr bald zeigte es sich aber, daß keine genügende Korrelation zwischen In-vitro- und In-vivo-Versuchen besteht [17, 26]. Die Gründe sind nur zum Teil bekannt. Von großer Bedeutung ist die Tatsache, daß der klinische Erfolg einer Kombination in vielen Fällen nicht voraussehbar ist [29–33]. Kombinationen können deutlich schlechtere Erfolge zeitigen als die Einzelkomponenten [40]. Wann ist der Einsatz von mehr als einem Antibiotikum gerechtfertigt? (Zur Beurteilung fixer Kombinationen siehe Kap. 4.)

a) *Beim Vorliegen einer gesicherten Mischinfektion*

Wirkt kein Antibiotikum auf zwei oder mehrere Krankheitserreger zugleich, ist die gleichzeitige Gabe zweier Antibiotika gerechtfertigt. Die Komponenten sollen einzeln gegeben werden und quantitativ der Empfindlichkeit der Erreger angepaßt sein. Mischinfektionen sind bei Mastitiden aber eher selten (ca. 10%).

b) *Verzögerte Resistenzbildung*

In einigen Fällen verzögert die gleichzeitige Anwendung zweier Antibiotika die Resistenzbildung. Eine Übersichtarbeit schrieben Weinstein und Mitarb. [64]. Das berühmteste Beispiel ist die Therapie der Tuberkulose (*M. tuberculosis*) mit Streptomycin, INH und PAS. Die Resistenzentwicklung von *H. influenzae* wird durch eine Kombination von Streptomycin mit einem Sulfonamid ebenfalls verzögert [62]. Dies sind jedoch seltene Ausnahmen.

c) *Verstärkung der antibakteriellen Wirksamkeit bei spezifischen Infektionen*

Hier handelt es sich um einen echten Synergismus zweier Stoffe auf einen Erreger. Der oft gebrauchte Ausdruck Potenzierung ist meist falsch. Beispiele sind auf Tab. 3 zusammengestellt. Einige dieser Kombinationen sind in der Humanmedizin von praktischer Bedeutung. Hervorheben möchte ich, daß die Resultate nicht mit fixen Kombinationen erzielt wurden, mit Ausnahme der Mischung von Trimethoprim und Sulfamethoxazol (Bactrim®). Vergleicht man diese Liste mit dem Spektrum der Mastitis-Erreger in der Ostschweiz: Gelb-Galt Streptokokken 36%, andere Streptokokken 14%, Staphylokokken 50% [49], und zieht dazu die sich abzeichnenden Resistenzentwicklungen in Betracht [15, 18, 61], so dürften in Zukunft noch am ehesten Kombinationen von Antibiotika zur Bekämpfung von Staphylokokken erfolgversprechend sein [1, 11, 54].

d) *Therapie einer schweren Infektion, deren Ätiologie nicht schnell genug eruiert werden kann*

Hier geht es nicht darum, die beste Therapie anzuwenden, sondern überhaupt eine mögliche. Sobald die Ätiologie bekannt ist, muß die Therapie angepaßt werden. Bei akuten und perakuten Mastitiden wäre initial bei der

heutigen Resistenzlage in der Ostschweiz die gleichzeitige (aber nicht in Form einer fixen Kombination!) Anwendung von Penicillin und Neomycin vertretbar, falls nicht Breitspektren-Antibiotika eingesetzt werden.

Merksätze: In der überwiegenden Zahl aller Fälle ist das sorgfältig ausgewählte Einzelantibiotikum einer Kombination überlegen. Die Indikationen für eine Kombinationstherapie sind selten. Antibiotika können sich in Kombinationen antagonisieren.

Tab. 3 In-vitro- und In-vivo-Synergismen von Antibiotika (38, 63).

Erreger	Kombination	Literatur
Pseud. aeruginosa	Carbenicillin + Gentamicin	53
	Colistin + Sulfonamide	51
K. pneumoniae	Chloramphenicol + Streptomycin	63
	Tetracycline + Streptomycin	63
Strept. faecalis	Kanamycin + Penicillin-G	22
	Streptomycin + Penicillin-G	36
Brucella	Tetracycline + Streptomycin	35
H. influenzae	Chloramphenicol + Sulfonamid	63
Staph. aureus	Methicillin + Kanamycin	11
	Cephalotin + Kanamycin	11
Gram(-) Bakt. Breites Spektrum	Penicillin-G + Fusidinsäure	54
	Colistin + Sulphamethoxazol + Trimethoprim	52
	Trimethoprim + Sulfamethoxazol	12

4. Zur Problematik von fixen Antibiotika-Kombinationen

Vielen «modernen» Arzneimittelkombinationen scheint eher Vater Galen (römischer Arzt, der aus philosophischen Gründen bis zu 60 Essenzen zu einem Trank mischte) als der Wissensschatz der heutigen Pharmakologie zu Gvatter gestanden zu haben. Kuschinsky und Lüllmann schreiben deshalb: Ein Kombinationspräparat mit mehr als zwei Komponenten erscheint vom rationalen Standpunkt aus völlig sinnlos [39]. Der heutige «Arzneimittelschatz» enthält Hunderte solcher Produkte.

Gerade fixe Antibiotika-Kombinationen sind nur in seltenen Fällen (Ausnahme Bactrim® z.B.) indiziert. Solche Kombinationen haben oft folgende Nachteile:

- a) Die spezielle Empfindlichkeit der einzelnen Keime kann nicht berücksichtigt werden.
- b) Die einzelnen Wirkkomponenten haben meist eine unterschiedliche Wirkungsdauer.
- c) Wirkungen und Nebenwirkungen (toxische, allergische) entziehen sich der Analyse.
- d) Die gegenseitige Beeinflussung der Pharmakokinetik ist meist unbekannt.

e) Sie erwecken das falsche Gefühl der Sicherheit, ein breites Erreger-Spektrum abzudecken, während die Verwendung unwirksamer Antibiotika und wirksamer in ungenügenden Dosen eher das Gegenteil erwarten lassen.

f) Der Preis ist zu hoch.

Pointiert äußert sich der Altmeister auf dem Gebiet der Antibiotika-Therapie, L. Weinstein: Fixe Kombinationen haben keinen Platz in der Therapie von Infektionskrankheiten. Ihre Anwendung ist ein Rückschritt in der Therapie [63].

5. Zusammenfassung

Die Grundlagen einer rationalen und rationellen Mastitis-Therapie werden unter Berücksichtigung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Daten erläutert.

Das pharmakokinetische Verhalten von Mastitis-Medikamenten wird in erster Linie durch die Art des Arzneimittelträgers bestimmt, in zweiter Linie durch die chemische Struktur des Arzneimittels selbst. Es wird darauf hingewiesen, daß die gesetzlichen Sperrfristen für die Ablieferung von Milch nach parenteraler oder intramammärer Behandlung als Richtwerte anzusehen sind, deren Einhaltung bei Anwendung «falscher» Arzneiformen keine Gewähr für unkontaminierte Milch bietet.

Nach einem Hinweis auf die wichtigsten molekularen Angriffspunkte von Euter-Pharmaka wird gezeigt, daß die gleichzeitige Anwendung zweier oder mehrerer Pharmaka selten indiziert ist. Die Verwendung von fixen Antibiotika-kombinationen ist aus prinzipiellen Gründen abzulehnen, außer die Wirksamkeit sei in kontrollierten In-vitro- und In-vivo-Versuchen eindeutig erwiesen.

Résumé

Les bases d'une thérapeutique rationnelle et économique de la mammite sont expliquées, compte tenu des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Le rôle pharmacocinétique des médicaments contre la mammite est déterminé en premier lieu par la nature du support médicamenteux et en second lieu par la structure chimique du médicament lui-même. L'auteur insiste sur le fait que le temps de carence légal pour la livraison du lait après un traitement parentéral ou intramammaire représente une valeur indicative, dont l'observation ne garantit pas un lait non contaminé si l'on utilise des formes médicamenteuses inappropriées.

Après avoir indiqué les principaux points d'attaque moléculaire des médicaments intramammaires, l'auteur démontre que l'utilisation simultanée de deux ou plusieurs médicaments est rarement indiquée. L'utilisation de combinaisons fixes d'antibiotiques doit être en principe rejetée, sauf si l'efficacité est prouvée par des contrôles in-vitro et in-vivo.

Riassunto

Le basi per una razionale terapia della mastite vengono discusse con riferimenti farmaceutici e farmacocinetici.

Il comportamento farmacocinetico dei medicinali della mastite è determinato in prima linea dalla qualità del vettore del medicamento, in seconda linea dalla sua struttura

chimica. Viene ricordato che le prescrizioni legali che vietano la fornitura del latte dopo un trattamento parenterale od intrammammario sono da interpretare come valori indicativi. L'osservanza di questi termini con l'uso di forme «errate» di medicinali non dà nessuna garanzia per un latte non contaminato.

Dopo un riferimento ai principali punti di aggressione molecolare dei farmaci mammari è dimostrato che l'uso contemporaneo di due o più farmaci è raramente indicato. L'uso di combinazioni fisse di antibiotici è da respingere per principio, a meno che l'efficacia sia controllata in vitro ed in vivo.

Summary

The basis for a rational and economic mastitis therapy is discussed with attention to the pharmacokinetic and pharmacodynamic data.

The pharmacokinetic behaviour of mastitis medicaments is determined in the first place by the nature of the medicament carrier and secondly by the chemical structure of the medicament itself. It is pointed out that the legal periods during which milk delivery is prohibited after parenteral or intramammary treatment are to be regarded as guiding rules, and that when "incorrect" forms of medicament are applied observance of the prohibited period gives no guarantee that the milk is afterwards uncontaminated.

After a reference to the most important molecular mechanisms of udder pharmaka, it is shown that the simultaneous application of two or more pharmaka is seldom indicated. The use of fixed antibiotic combinations is to be rejected on principle, unless their effectiveness has been clearly proved in controlled in-vitro and in-vivo experiments.

Den Herren Kollegen H. Baumgartner, M. Berchtold, H. Gloor, G. Kilchsberger, R. Schweizer, J. P. Weisen und K. Zerbin danke ich für wertvolle Diskussionen.

Literatur

- [1] Barr F.S., Harris J.R. and Carman P.E.: Intramuscular treatment of staphylococcal mastitis with neomycin sulfate and polymyxin B sulfate. *J. Amer. vet. med. Ass.* 132, 110 (1958). – [2] Baumgartner H.: Der Einfluß von Antibiotica auf die Milchqualität. *Schweiz. Milchztg.* 94, (1968). – [3] Baumgartner H. und Gerber H.U.: Die Ablieferung von antibiotikahaltiger Milch. *Schweiz. Milchztg.* 88, Nr. 89, Wissenschaftl. Beilage Nr. 86 (1962). – [4] Baumgartner H. und Müller E.: Der Antibiotikumgehalt der Milch nach einer parenteralen Behandlung des Milchtiers. *Kongreßbericht, Sekt. 2A, Int. Milchw. Kongreß, München (1966)*, S. 435–440. – [5] Berchtold M.: Persönliche Mitteilung. – [6] Blobel H.: Concentrations of penicillin in milk secretions and blood serums of cows following intramammary infusion of one or more quarters. *J. Amer. vet. med. Ass.* 137, 110 (1960). – [7] Blobel H. and Burch C.W.: Concentrations of penicillin in milk of cows following intramuscular administration. *J. Amer. vet. med. Ass.* 136, 477 (1960). – [8] Blobel H. and Burch C.W.: Diffusion of dihydrostreptomycin and chlortetracycline into milk of cows following parenteral administration. *J. Amer. vet. med. Ass.* 137, 698 (1960). – [9] Blobel H. and Burch C.W.: Oxytetracycline concentrations in blood serums and milk secretions of cows following intravenous and intramammary treatment. *J. Amer. vet. med. Ass.* 137, 701 (1960). – [10] Bryan C.S.: Problems created for the dairy industry by antibiotic mastitis treatments. *Michigan Agric. Exp. Stat. Quart. Bull.* 33, 223 (1951). – [11] Bulger R.J.: In vitro activity of cephalotin/kanamycin and methicillin/kanamycin combinations against methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Lancet* 1, 17 (1967). – [12] Bushby S.R.M.: Combined antibacterial action in vitro of trimethoprim and sulphonamides. *Postgrad. Med. J. (Suppl.)* 45, 10 (1969). – [13] Chang T.W. and Weinstein L.: Inhibitory effects of other antibiotics on bacterial morphological changes induced by penicillin G. *Nature (Lond.)* 211, 763 (1966). – [14] Cogan T.M.: Susceptibility of cheese and yoghurt starter bacteria to antibiotics. *Appl. Microbiol.* 23, 960 (1972). – [15] Dittus G.: Untersuchungen über die Antibiotikaresistenz euterpathogener Staphylokokken. Dissertation, Universität München (1969). – [16] Dost F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968, S. XVII. – [17] Dowling H.F.: Theory and use of antibiotic combinations. *Postgrad. Med.* 22, 428 (1957). – [18] Dulaney E.L. and

Laskin A.I., eds.: The Problems of Drug-Resistant Pathogenic Bacteria. Ann. N.Y. Acad. Sci., Vol. 182 (1971). – [19] Edwards S.J.: Penicillin levels in the milk following intramuscular injection. Vet. Rec. 78, 583 (1966). – [20] Franklin T.J. and Snow G.A.: Biochemistry of Antimicrobial Action. Chapman and Hall Ltd., London (1971). – [21] Funke H.: The distribution of S-35 labelled benzyl-penicillin in normal and mastitic mammary glands of cows and goats after local and systemic administration. Acta vet. scand. Vol. 2, Suppl. 1 (1961). – [22] Garrod C.P. and Waterworth P.M.: Methods of testing combined antibiotic bactericidal action and the significance of the results. J. clin. Path. 15, 328 (1962). – [23] Høgh P. und Rasmussen F.: Mammäre Exkretion von Penicillin nach intramuskulärer Injektion von Leocillin und Penicillin-Procain bei Kühen (dänisch). Nord. Vet.-Med. 18, 545 (1966). – [24] Høgh P. und Rasmussen F.: Die Verteilung von Penicillin im Euter nach intramammärer Applikation beim Rind (dänisch). Nord. Vet.-Med. 20, 702 (1968). – [25] Jackson W.F. and Bryan C.S.: Penicillin milk levels in cows following intramammary administration. Vet. Med. 45, 395 (1950). – [26] Jawetz E.: Combined antibiotic action: some definitions and correlations between laboratory and clinical results. In «Antimicrobial Agents and Chemotherapy – 1967», American Society for Microbiology, Ann Arbor, Mich., 1968, S. 203–209. – [27] Jawetz E. and Gunnison J.B.: Studies on antibiotic synergism and antagonism: the scheme of combined antimicrobial activity. Antibiot. and Chemother. 2, 243 (1952). – [28] Jepsen A.: Residues of Desinfectants and Antibiotics in Milk. In «Milk Hygiene», WHO-Monograph Series Nr. 48, WHO Organization, Geneva (1962), S. 449–455. – [29] Jones W.F. Jr. and Finland M.: Antibiotic combinations: antistreptococcal and antistaphylococcal activity of plasma of normal subjects after oral doses of penicillin, oleandomycin and combinations of these agents. New Engl. J. Med. 256, 115–119 (1957). – [30] Jones W.F. Jr. and Finland M.: Antibiotic combinations: antibacterial action of plasma of normal subjects after oral doses of penicillin V, tetracycline hydrochloride and a combinations of both. New Engl. J. Med. 256, 869–875 (1957). – [31] Jones W.F. Jr. and Finland M.: Antibiotic combinations: tetracycline, erythromycin, oleandomycin and spiramycin, and combinations of tetracycline with each of the other three agents-comparisons of activity *in vitro* and antibacterial action of blood after oral administration. New Engl. J. Med. 257, 481–491 (1957). – [32] Jones W.F. Jr. and Finland M.: Antibiotic combinations: antistreptococcal and antistaphylococcal activity of normal subjects after ingestion of erythromycin or chloramphenicol or both. New Engl. J. Med. 257, 744–748 (1957). – [33] Jones W.F. Jr. and Finland M.: Antibiotic combinations: antibacterial action of plasma after ingestion of novobiocin or penicillin or both. New Engl. J. Med. 257, 1268–1274 (1957). – [34] Kästli P. und Brunschweiler F.: Wie lange und in welchen Mengen werden Antibiotika bei der intramammären Behandlung der Kuh mit der Milch ausgeschieden. Path. et Microbiol. (Basel) 24, 774 (1961). – [35] Killough J.H.: Combination antibiotic therapy of brucellosis. Postgrad. Med. 22, 527 (1957). – [36] Kirby W.M.M.: Editorial – Antibiotic synergism against enterococci. J. infect. Dis. 122, 462 (1970). – [37] Krawczyk G.R. and Olson H.H.: Incidence of antibiotics in milk following intramuscular treatment. Abstr. in J. Dairy Sci. 44, 1200 (1961). – [38] Kucers A.: The Use of Antibiotics. William Heineman Medical Books Ltd., London (1972). – [39] Kuschinsky G. und Lüllmann H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972), S. 294. – [40] Lepper M.H. and Dowling H.F.: Treatment of pneumococcal meningitis with penicillin compared with penicillin plus aureomycin. Arch. intern. Med. 88, 489 (1951). – [41] Obiger G.: Fragen der Mastitisbehandlung und deren Auswirkung auf die hygienische Beschaffenheit der Molkereimilch. Milchwissenschaft 16, 359 (1961). – [42] Pilz W.: Die Ausscheidung penicillinhaltiger Mastitis-Präparate durch die Milch. Vet.-med. Nachr., Heft 1 (1962), S. 53–58. – [43] Randall W.A., Durbin C.G., Wilner J. and Collins J.H.: Antibiotics concentration and duration in animal tissue and body fluids, I. Blood serum and milk of cows. Antibiotics Ann. 1953, Medical Encyclopedia Inc., New York (1954), S. 421–427. Rez. Dairy Sci. 43, 1506 (1960). – [44] Rasmussen F.: Studies on the mammary excretion and absorption of drugs. Verlag C.F. Mortensen, Copenhagen (1966). – [45] Reusse U.: Über die Ausscheidung von Arzneimitteln mit der Milch und die Dauer der Ausscheidung. Dtsch. tierärztl. Wschr. 68, 183–186 (1961), 68, 240–242 (1961). – [46] Schalm O.W. and Casselberry N.H.: Treatment of streptococcus agalactiae infection with intramammary infusions of penicillin. J. Amer. vet. med. Ass. 109, 470 (1946). – [47] Schipper I.A., Filipovs D. and Ebeltoft H.: Penicillactia following intramuscular administration of penicillins. J. Milk Food Techn. 28, 1–4 (1966). – [48] Schmid G.: Verweildauer und Verteilung von Benzathin-Cloxacillin im trockenstehenden Euter der Kuh. Dissertation, Universität München (1969). – [49] Schweizer R.: Persönliche Mitteilung. – [50] Simesen Birgitte: Penicillin preparations for intramammary application. Concentration and excretion rate. Nord. Vet.-Med. 11, 523 (1959). – [51] Simmons N.A.: Potentiation of inhibitory

activity of colistin on *Pseudomonas aeruginosa* by sulphamethoxazole and sulfamethizole. *Brit. med. J.* 3, 693 (1969). – [52] Simmons N.A.: Colistin, sulphamethoxazole and trimethoprim in synergy against gram-negative bacteria. *J. clin. Path.* 23, 757 (1970). – [53] Smith C.B., Wilfret J.N., Dans P.E., Kurrus T.A. and Finland M.: In-Vitro activity of carbenicillin and results of treatment of infections due to *Pseudomonas* with carbenicillin singly and in combination with gentamycin. *J. infect. Dis. (Suppl.)* 122, 14 (1970). – [54] Taylor G. and Bloor K.: Antistaphylococcal activity of fucidin. *Lancet* 1, 935 (1962). – [55] Thorp W.T.S., Uhrick I.J. and Straley E.J.: Concentrations of penicillin in the bovine mammary gland following infusion and the penicillin tolerance of certain streptococci. *Amer. J. vet. Res.* 8, 157 (1947). – [56] Ullberg S.: Studies on the distribution and fate of S-35-labelled benzylpenicillin in the body. *Acta radiol. (Stockh.)*, Suppl. 18 (1954), pp. 83–96. – [57] Ullberg S., Hansson E. and Funke H.: Distribution of aqueous penicillin and penicillin in oil in *normal* goat udders following intramammary injection – An autoradiographic study. *Amer. J. vet. Res.* 19, 135 (1958). – [58] Ullberg S., Hansson E. and Funke H.: Distribution of penicillin in mastitis udders following intramammary injection – An autoradiographic study. *Amer. J. vet. Res.* 19, 84 (1958). – [59] Uvarov O.: The concentration of some antibiotics in the milk after intramammary infusion. *Dairy Sci. (Abstr.)* 23, 136 (1961). *Vet. Rec.* 72, 1228 (1960). – [60] Wagenseil F.: Die Ausscheidung verschiedener Penicillinarten in der Milch nach intramuskulärer Verabreichung beim Rind. Dissertation, Universität München (1967). – [61] Weigt U. und Kramer R.: Zur Zunahme der Antibiotikaresistenz bei Mastitiserregern. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 75, 617 (1968). – [62] Weinstein L.: The treatment of meningitis due to *H. influenzae* with streptomycin. *New Engl. J. Med.* 235, 101 (1946). – [63] Weinstein L.: Chemotherapie of Microbial Diseases. In «The Pharmacological Basis of Therapeutics», 4th Edition. L.S. Goodman and A. Gilman, eds. The Macmillan Company, New York (1970), pp. 1154–1176. – [64] Weinstein L., Chang T.W., Hudson J.B. and Hartl U.: The concurrent use of sulfonamides and antibiotics in the treatment of infections: in vivo and in vitro studies of the effect of sulfonamide-antibiotic combinations on the emergence of drug resistance. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 69, 408 (1957). – [65] Wright W.W. and Harold LaV.C.: Antibiotic residues in milk after parenteral and oral administration in cows. *J. Amer. vet. med. Ass.* 137, 525 (1960). – [66] Zimmermann M.C.: Chronic penicillin urticaria from dairy products, proved by penicillinase cures. *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* 79, 1 (1959).

REFERAT

*Dank dem freundlichen Entgegenkommen der Schweizerischen Vereinigung für Zucht-
hygiene und Besamung und auf Initiative von deren Präsidenten, Dr. H. U. Kupferschmied,
werden wir in Zukunft, in zwangloser Folge, Referate aus deren Mitteilungen übernehmen kön-
nen, um diese auch einem weiteren Interessentenkreis zugänglich zu machen. Sie werden gezeich-
net sein mit: «Schweiz. Verein. Zuchthyg.»*

Chromosomen bei «repeat-breeder» – Rindern. Von I. Gustavsson, (1972): *Hereditas* 68; 331–332 (engl.).

Die Untersuchung des Karyotyps bei 263 Rindern, die wiederholt erfolglos gedeckt worden waren, ergab bei 182 Tieren normale Chromosomensätze ($2n = 60$), während bei 81 Tieren (31%) eine sog. 1/29 Translokation vorlag ($2n = 59$). Töchter von Bullen mit der 1/29 Translokation wiesen eine herabgesetzte Fruchtbarkeit auf.

Anmerkung: Nach Untersuchungen des gleichen Autors weisen rund 12% aller KB-Stiere der Schwedischen Rotweißen Rasse diese autosomale Translokation in heterozygoter Form und 0,42% in homozygoter Form auf. Analoge Veränderungen wurden auch vom Gießener Institut für Erbpathologie und Zuchthygiene bei Tieren der Simmentaler Rasse beobachtet.

Die Tatsache, daß diese Anomalie häufig mit herabgesetzter Fruchtbarkeit vergesellschaftet ist, unterstreicht die Notwendigkeit von Chromosomen-Untersuchungen.

Schweiz. Verein. Zuchthyg.